

123
201



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FALLA DE ORIGEN

"SINTESIS DE MICOTIOCONAZOL:
UN ANALOGO DEL MICONAZOL"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA DE LOURDES RODRIGUEZ CHAVARRIA



MEXICO, D. F.

1990

EXAMEN PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

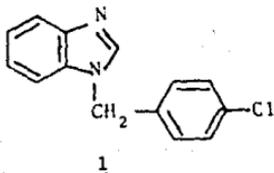
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

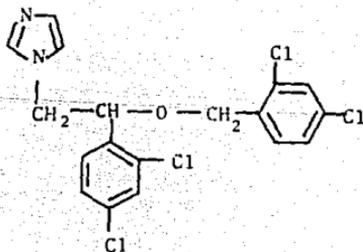
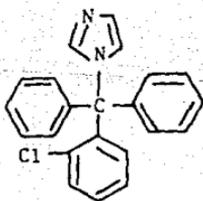
	Página
I. INTRODUCCION	1
II. PARTE TEORICA	5
III. RESULTADOS Y DISCUSION	10
IV. PARTE EXPERIMENTAL	33
V. CONCLUSIONES	42
VI. ESPECTROS	41
VII. BIBLIOGRAFIA	51

I. INTRODUCCION

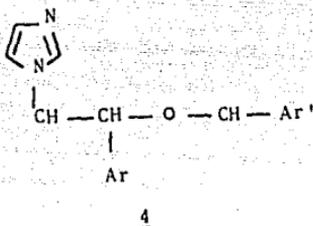
En 1952 Jerchel y colaboradores¹ informaron que algunos bencilimidazoles tenfan actividad antimicótica. Este informe estimuló a investigaciones posteriores que llevaron al descubrimiento del clormidazol 1 como el más activo de los antimicóticos que hasta entonces se conocfan.



En 1969, casi simultáneamente, fueron descubiertos dos derivados del imidazol¹ completamente diferentes entre sí con amplio espectro de actividad antimicótica llamados clortrimazol 2 y miconazol 3.

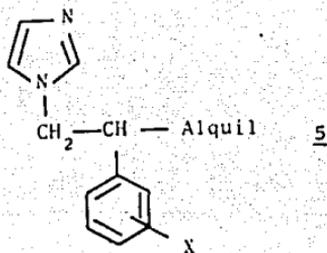


En 1975 Godefroi y colaboradores² compararon las propiedades antimicóticas del miconazol con algunos 2-fenetilimidazoles con estructura general 4. La actividad óptima se obtuvo cuando x fué el oxígeno y Ar y Ar' grupos 2,4-diclorofenilos.



Estos autores llegaron a la conclusión de que las propiedades antimicóticas y antibacterianas del miconazol y sus análogos se derivan de la localización del grupo benciloxifenetil con respecto al nitrógeno del imidazol, puesto que la transposición de éste sustituyente al carbono 2 del imidazol y su reemplazamiento por un grupo metilo conduce a una disminución del 90% en la potencia biológica.

En 1976 Heeres³ sintetizó alquilfenilimidazoles de estructura general 5. La mayoría fueron activos sólo contra dermatofitos. La disustitución orto-para sobre el grupo fenilo fué favorable y obtuvieron una actividad de amplio espectro cuando la cadena aliflica contenía por lo menos 4 átomos de carbono.



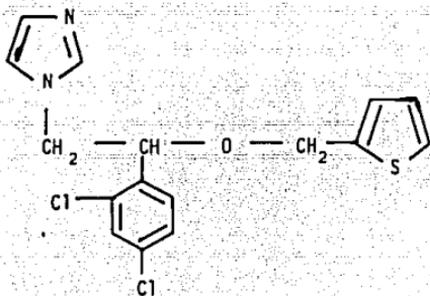
Los imidazoles resultaron activos contra una gran variedad de hongos como: Epidermofitos, Microsporium, Tricofiton, Histoplasma, Aspergillus y Cándida; sin embargo, su actividad contra bacterias está limitada a los cocos Gram positivos ¹⁻³.

El miconazol inhibió a los dermatofitos in vitro a concentraciones de 0.1 a 1 µg/ml en contraste con los 1 a 10 µg/ml que se necesitaron para inhibir a Cándida, Cryptococcus y Torulopsis.

Los antimicóticos derivados del imidazol actúan alterando la permeabilidad de la membrana celular de los hongos y levaduras sensibles³.

El objetivo del presente trabajo lo constituye la síntesis de un análogo del miconazol 6 que no se encuentra

descrito en la literatura, al que se le ha nombrado "miconioconazol" y que contiene a los grupos que mostraron ser indispensables para la actividad antimicótica como lo son el imidazol y un éter bencílico, empleando una ruta sintética diferente a la que ahora se utiliza para éstos compuestos.



6

II. PARTE TEORICA

El análisis de la estructura y la actividad de los fenetilimidazoles, mostró que la presencia del núcleo del imidazol es fundamental para mantener la actividad, ya que su sustitución por otros núcleos heterocíclicos como la piperazina, el pirazol ó el benzimidazol conduce a la disminución ó la pérdida de la actividad³.

Como ya mencionamos anteriormente, las propiedades antimicóticas y antibacterianas del miconazol y sus análogos se derivan de la posición del benciloxifenetil con respecto al imidazol puesto que, si lo cambiamos al carbono 2 del imidazol igual que si cambiamos al grupo benciloxifenetil por metilo hay pérdida de la actividad, de ahí la importancia de mantener su presencia y posición.

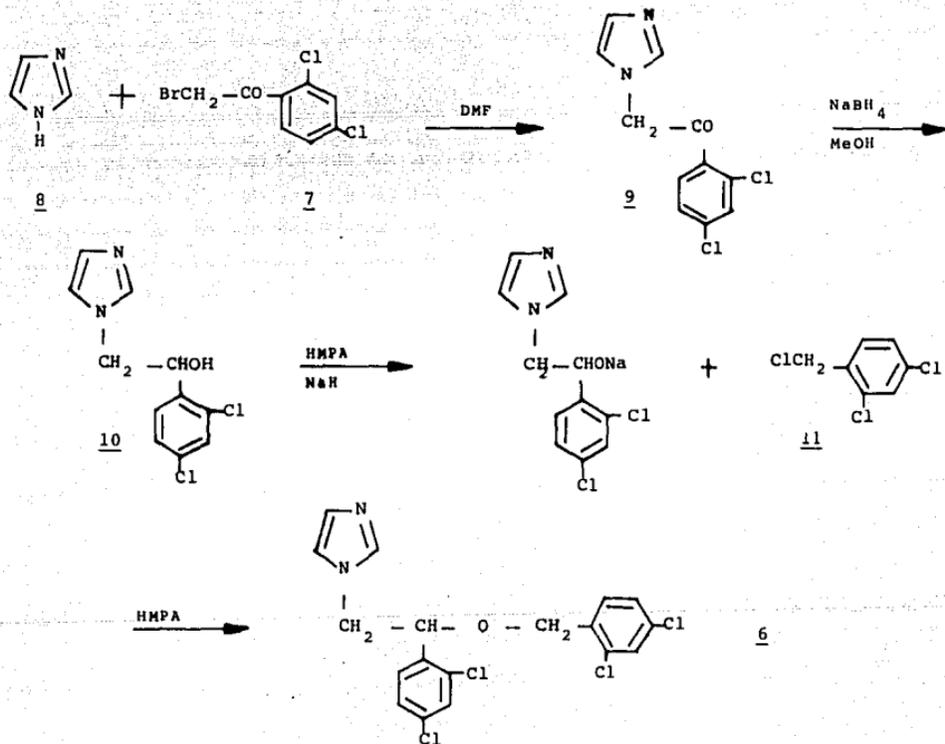
Lo anterior pone de manifiesto que los esfuerzos que se hagan para sintetizar análogos con mayor posibilidad de tener actividad antimicótica, deben estar encaminados a sustituir el grupo benciléter del miconazol por otros grupos aromáticos.

Actualmente el miconazol se sintetiza siguiendo la ruta reportada por Godefroi y colaboradores² que se muestra

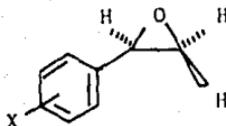
en el esquema 1 y que consiste en hacer reaccionar a la bromoacetofenona 7 con el imidazol 8 para obtener a la cetona 9. Esta reacción les permitió variar los sustituyentes tanto en el imidazol como en la acetofenona.

Después redujeron la cetona 9 al alcohol correspondiente 10 y por una reacción de Williamson unieron el alcohol 10 con el halogenuro de bencilo 11 para obtener el miconazol 3. Esta reacción también resultó ventajosa puesto que gracias a ella pudieron hacer diferentes combinaciones en los sustituyentes.

La ruta sintética descrita, como anteriormente se dijo, presenta suficiente versatilidad en los intermediarios como para permitir la síntesis de un gran número de derivados de los bencilimidazoles, radicando en ésta característica la importancia de ésta síntesis; por tanto, para cualquier ruta sintética alternativa se deberá contar con intermediarios con versatilidad semejante que permitan mediante un método general preparar diversos compuestos. Uno de éstos intermediarios es el oxirano de fórmula general 12, que puede prepararse por varios métodos y que puede reaccionar con una gran variedad de nucleófilos, entre ellos el imidazol, produciendo el siguiente intermediario en la cadena de la síntesis (esquema II).



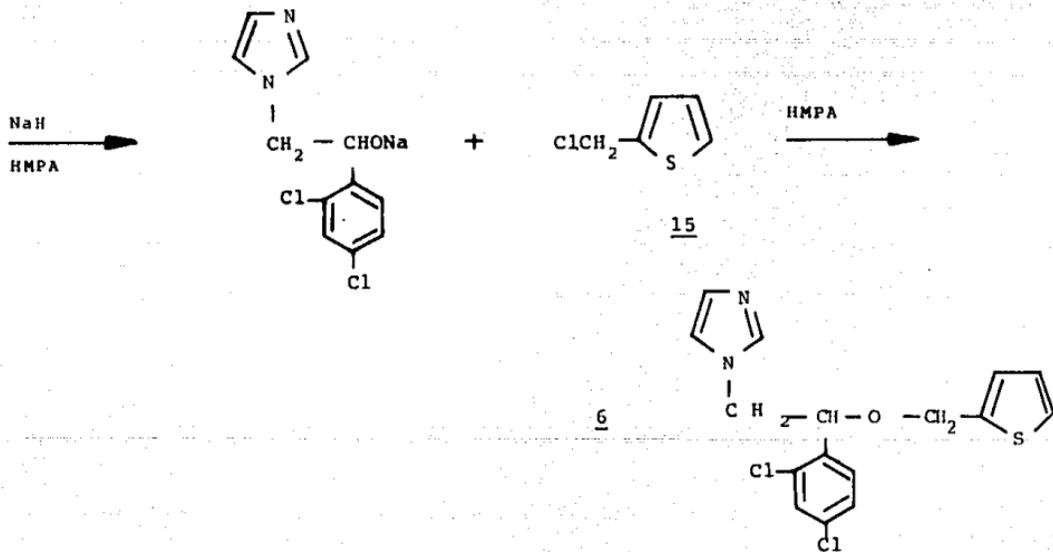
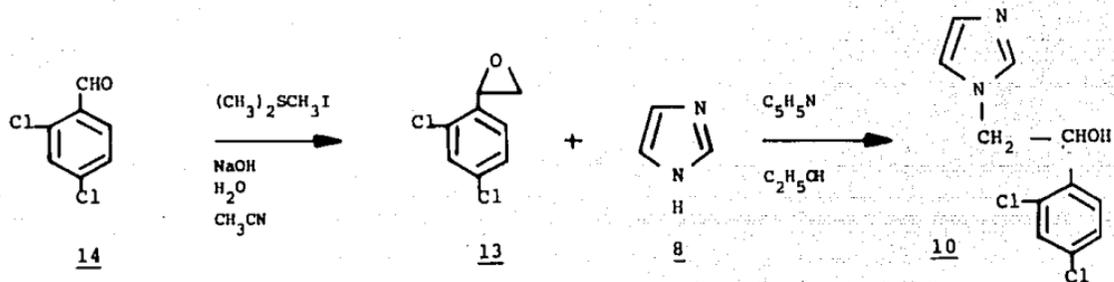
ESQUEMA I. SINTESIS DE GODEPROI DEL MICONAZOL²



Tomando en cuenta lo anterior se planteó la ruta de síntesis para el miconazol y otros derivados que se muestra en el esquema II, por medio de la cual se propuso la síntesis del micotioconazol 6.

La síntesis del oxirano 13 puede ocurrir por varios caminos de los cuales la reacción entre el aldehído aromático 14 y el yoduro de trimetilsulfonio ó sulfoxonio parece ser la más directa y adecuada. Posteriormente el oxirano se puede abrir con una gran variedad de nucleófilos derivados del imidazol y nos produce el alcohol correspondiente, que en el ejemplo del esquema II resulta ser el 10, el cual se eterifica con el halogenuro 15 para obtener al micotioconazol 6.

Podría pensarse que sintetizar al oxirano en forma directa y a escala industrial resultaría difícil, sin embargo, en la actualidad ésta reacción ha sido muy simplificada como veremos más adelante.



ESQUEMA II. SINTESIS DEL MICOTIOCONAZOL.

III. RESULTADOS Y DISCUSION

En el capítulo anterior expusimos que la ruta de síntesis propuesta para éste trabajo mostrada en el esquema II, coloca al oxirano 13 como el compuesto clave mediante el cual por apertura con el imidazol 8 produce el alcohol 10 que a su vez se une con el clorometiltiofeno 15 y origina el micotioconazol 6. Los pasos sintéticos principales son :

La obtención del 2,4-diclorofenil oxirano 13

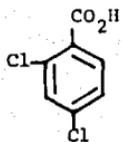
La obtención del 1-(2',4'-diclorofenil)-2-N-imidazol etanol 10.

La obtención del 2-clorometiltiofeno 15

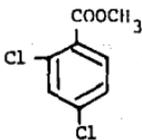
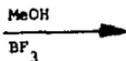
La obtención del micotioconazol 6

Síntesis del 2,4-diclorofenil oxirano 13.

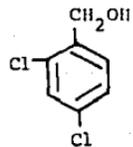
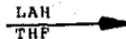
La síntesis de éste compuesto se realiza utilizando al 2,4-diclorobenzaldehído 14 y al yoduro de trimetilsulfonio ó sulfoxonio. El aldehído 14 es un producto comercial, a pesar de ello, al iniciar nuestra síntesis no contabamos con él de tal manera que lo tuvimos que sintetizar. La preparación del aldehído se llevó a cabo como se muestra en el esquema III a partir del ácido 2,4-diclorobenzóico 16 disponible como materia prima.



16

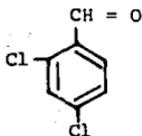


17



18

Reactivo
de Jones
acetona →



14

ESQUEMA III. SINTESIS DEL 2,4-DICLOROBENZALDEHIDO

El método que nos pareció más apropiado para sintetizar el aldehído 14 a partir del ácido carboxílico 16, es el de esterificar dicho ácido, reducir el éster 17 y oxidar el alcohol 18 hasta el aldehído 14.

Síntesis del 2,4-diclorobenzoato de metilo 17.

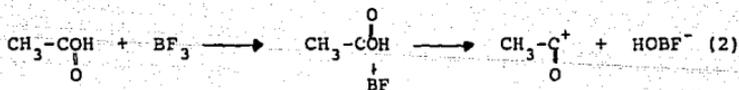
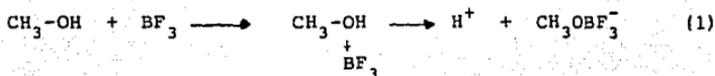
Un alcohol y un ácido reaccionan en presencia de una pequeña cantidad de un ácido fuerte formando un éster⁴⁻⁶. En ausencia de un catalizador ácido la esterificación es muy lenta, sin embargo, la adición de ácidos fuertes ya sea minerales o de Lewis (HCl, H₂SO₄, BF₃, etc. para toluensulfónico, etc.) catalizan la reacción y la posición de equilibrio se alcanza después de varias horas de reflujo. El trifloruro de boro (BF₃) es un buen catalizador para esta reacción⁷⁻⁸.

La esterificación de ácidos aromáticos sustituidos es más difícil que la de los ácidos aromáticos no sustituidos, por ejemplo, el período de reflujo para la reacción de un mol de ácido y dos moles de alcohol para obtener el rendimiento máximo varía de 15 minutos para el ácido benzoico a 5 horas para ácidos benzoicos sustituidos⁹. La cantidad de éster formada depende de la cantidad de BF₃ presente, en tanto que la cantidad de éste sea aumentada el rendimiento llegará a un máximo, lo que dependerá de la naturaleza de los

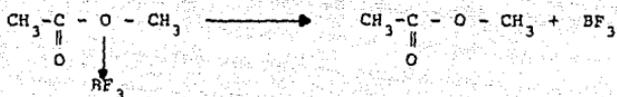
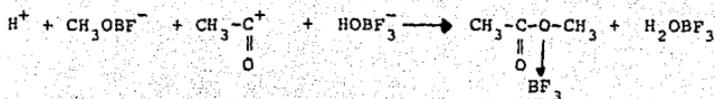
sustituyentes. Un aumento posterior en la cantidad de BF_3 no tiene efecto y en algunos casos es desfavorable.

El compuesto de coordinación del BF_3 con el dietil-éter es un líquido estable que se puede destilar sin que se descomponga, aún cuando hay evidencias que indican que los metil y etil eteratos del BF_3 se disocian por encima de su punto de ebullición¹⁰, por tanto hay siempre una cierta cantidad de BF_3 libre en éstos.

El mecanismo de éste tipo de reacciones puede ser representado de la siguiente manera:



la interacción de los productos de las ecuaciones 1 y 2 produce :



Así el 2,4-diclorobenzóico 16, se esterificó con metanol utilizando al BF_3 como catalizador, después de 24 horas de reflujo se obtuvo el 2,4-diclorobenzoato de metilo con un rendimiento del 94%.

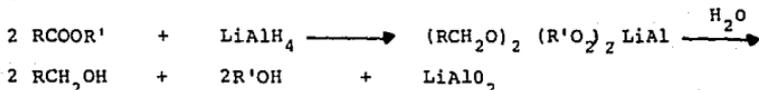
En el espectro de infrarrojo se observó la desaparición de la banda de hidroxilo del ácido carboxílico y aparece una banda intensa en 1735 cm^{-1} que corresponde al carbonilo del éster. En RMP en 3.90 ppm se observó una señal simple que corresponde a los 3 hidrógenos del metilo. Los protones aromáticos se presentan como una señal abx. En 7.25 ppm aparece el protón a como una señal doble de dobles con $J_{ax}=8\text{ Hz}$ y $J_{ab} = 3\text{ Hz}$., en 7.40 ppm aparece una señal doble con $J_{ba} =$

3 Hz. asignada al protón b y en 7.75 ppm aparece una señal doble asignada al protón x con $J_{xa} = 8\text{Hz}$. Espectro No. 1.

Síntesis del alcohol 2,4-diclorobencílico 18.

Los ésteres inicialmente eran reducidos a alcoholes usando sodio disuelto en etanol o una mezcla etanol-tolueno. También puede utilizarse la hidrogenación catalítica para reducir ésteres utilizando como catalizador cromito de cobre con temperaturas altas y presión¹¹.

La conversión de los ésteres a alcoholes primarios es la reacción donde se utiliza más frecuentemente al aluminhidruro de litio (HLA). La reducción de ésteres consume media mol de LAH por cada mol de éster reducido¹²⁻¹³ de acuerdo a la reacción:



Los trabajos de Nystrom y Brown¹², y Hochstein¹⁴ demostraron que el rendimiento de ésta reacción generalmente es bueno. La reacción se efectúa utilizando como disolvente éter etílico ó THF anhidros, además es rápida y está libre de reacciones colaterales. La principal causa que disminuye

el rendimiento es la pérdida al aislar el producto.

Casi todas las reacciones involucran el desplazamiento de un átomo muy electronegativo y la donación de un hidrógeno al centro deficiente de electrones, usualmente un átomo de carbono. La especie presuntamente reactiva es el anión aluminio hidruro. El mecanismo más probable puede ser en el que un hidrógeno se transfiera como un hidruro en un desplazamiento bimolecular¹⁵.

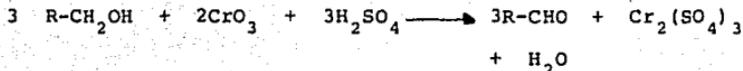
Es probable que el hidruro de aluminio neutro se coordine inmediatamente con el anión alcóxido, formando un nuevo ión de fórmula AlH_3OR^- , que por reacción bimolecular similar con una molécula adicional del reactante, sea convertida a $Al(OR)_4^-$.

La reducción del 2,4-diclorobenzoato de metilo se llevó a cabo utilizando al HLA y como disolvente al THF anhidro, por las razones antes mencionadas. Con éste método se obtuvo un rendimiento del 80%, se identificó espectroscópicamente de la siguiente manera: en IR una banda en 3610 cm^{-1} que corresponde al hidroxilo del alcohol y la desaparición de la banda correspondiente al grupo carbonílico del éster.

En RMP se observó en 2.22 ppm una señal simple que integra para un protón y que corresponde al hidrógeno del oxidrilo, en 4.77 ppm una señal simple que integra para dos protones y que corresponde a los protones del metileno bencílico y en 7.25 una señal múltiple que integra para tres protones que está asignada a los hidrógenos del anillo bencénico. Espectro No. 2.

Síntesis del 2,4-diclorobenzaldehído 14.

La oxidación con ácido crómico en solución acuosa de ácido sulfúrico es uno de los métodos más antiguos usados para convertir un alcohol en un compuesto carbonílico. En 1859 Stadeler¹⁶ utilizó por primera vez el ácido crómico como oxidante.



Beckmann¹⁷ y Killiani¹⁸ prepararon dos soluciones diferentes de ácido crómico en ácido sulfúrico acuoso. El primero utilizó dicromato de sodio ó de potasio y el segundo usó trióxido de cromo, ambas soluciones contienen un 10% de CrO_3 y son equivalentes, la principal reacción colateral

que se presenta en la reacción de oxidación de los alcoholes, es la oxidación posterior del aldehído, que es posible porque éste último está en solución acuosa como un hidrato¹⁹.

Otra reacción secundaria de la oxidación de los alcoholes ocurre cuando el aldehído y el alcohol en la mezcla de reacción forman un hemiacetal que es oxidado rápidamente a un éster²⁰.

La formación de los productos colaterales mencionados arriba depende de la secuencia en la cual se coloquen los reactivos y del tiempo de exposición del aldehído con la mezcla oxidante, la adición lenta de ésta a un exceso de alcohol y la eliminación del aldehído tan pronto como se forme, permiten mejorar el rendimiento²¹.

La oxidación con ácido crómico en ácido sulfúrico acuoso parece ser particularmente útil para la preparación de aldehídos aromáticos²² aún estando estéricamente impedidos²³.

Un progreso notable en la oxidación de alcoholes se logró usando una solución de ácido sulfúrico-ácido crómico; el ácido crómico es generado por la disolución del trióxido de cromo (VI) en agua. A esta solución se le conoce con el

nombre de reactivo de Jones y la concentración de oxígeno es de 8 N.

La reacción se efectúa titulado el alcohol disuelto en acetona con el reactivo de Jones. La mezcla de reacción se separa en una capa verde de sales de cromo y en otra que tiene al producto oxidado²⁴.

El uso de acetona como el disolvente del alcohol por oxidar, es la característica que distingue al reactivo de Jones de las soluciones anteriores y lo que le brinda propiedades particulares, tal como, disminuir la posibilidad de sobre oxidación del producto .

La reacción con el reactivo de Jones es casi instantánea, el rendimiento es bueno y como anteriormente se dijo, los productos obtenidos son protegidos contra una oxidación posterior por su baja solubilidad en acetona²⁴.

Por lo anteriormente expuesto fué que se decidió utilizar el reactivo de Jones para oxidar al alcohol 2, -

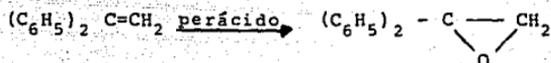
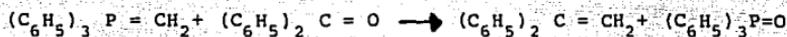
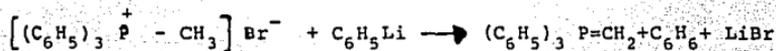
4-diclorobencílico, disolviéndolo en acetona, la temperatura se mantuvo menor a 10°C hasta el final de la reacción mediante un baño de hielo. Se adicionó lentamente el reactivo de Jones y después de su aislamiento se obtuvo el 2,4-diclorobenzaldehído con un rendimiento del 85%.

El espectro de IR mostró una banda de carbonilo de aldehído en 1690 cm^{-1} y la desaparición de la banda de 3610 cm^{-1} correspondiente al alcohol. En RMP se observó que los protones aromáticos se presentan como un sistema abx. En 7.35 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos protones y que corresponde a los hidrógenos a y b; en 7.80 ppm una señal doble que integra para un protón y que está asignada al hidrógeno x y en 10.65 una señal simple que integra para un protón y que corresponde al hidrógeno base del aldehído. Espectro No. 3.

Síntesis del 2,4-diclorofenil oxirano 13.

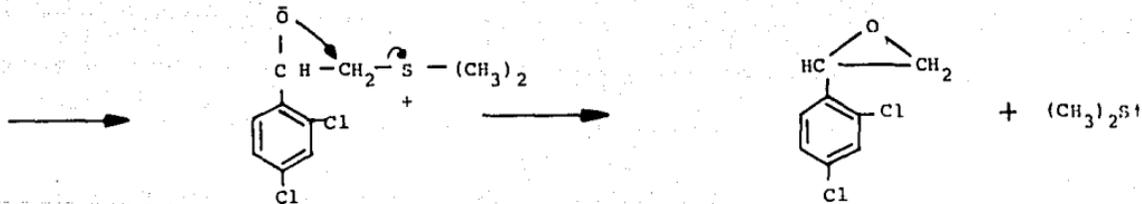
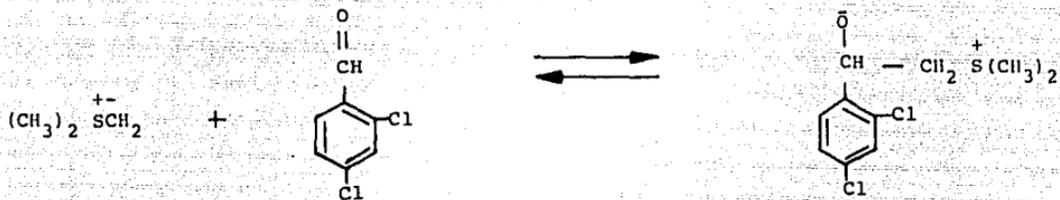
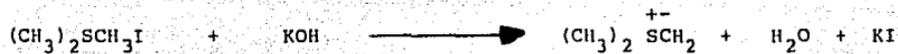
En 1953 Wittig y Geissler²⁵ encontraron que la reacción de la benzofenona con el metilene-trifenilfosforano producía el 1,1 difenil etileno y el óxido de trifenilfosfina en casi 100% de rendimiento. Este descubrimiento permitió en los siguientes años el desarrollo de un nuevo método para

sintetizar olefinas a partir de compuestos carbonílicos especialmente aldehídos y cetonas que por oxidación con un perácido producían los oxiranos correspondientes²⁶.

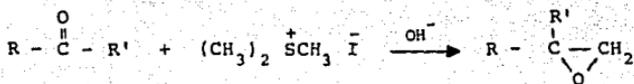


Un adelanto importante en la síntesis de oxiranos se consiguió con el uso de los iluros de dimetilsulfonio y dimetilsulfoxonio como reactivos sintéticos. El hecho de utilizar éstos iluros surgió de la idea de que se podía formar un iluro moderadamente estable por la deprotonación del yoduro de trimetilsulfonio ó sulfoxonio y que éstos iluros poseerían propiedades químicas capaces de ser utilizadas en la síntesis de oxiranos a partir de compuestos carbonílicos por transferencia del metilo²⁷⁻²⁹.

Otro hecho importante es que mediante los iluros de sulfonio ó sulfoxonio se obtienen los epóxidos en un sólo paso, sin necesidad de un tratamiento posterior con un perácido como ocurre en la reacción de Wittig²⁸.



ESQUEMA IV. MECANISMO DE LA EPOXIDACION



El iuro de trimetilsulfonio se prepara a partir de la sal de yoduro de trimetilsulfonio en presencia de hidru-ro de sodio, utilizando como disolvente al dimetilsufóxido y al THF anhidro, bajo atmósfera inerte de nitrógeno y a una temperatura menor de 0°C. Por otra parte el yoduro de tri-metilsulfonio se prepara más fácilmente y con mayor rendi-miento que el yoduro de trimetil oxosulfonio por lo que se decidió utilizar al yoduro de trimetilsulfonio para la sín-tesis de oxiranos.

El yoduro de trimetilsulfonio se prepara con exce-lente rendimiento al mezclar el sulfuro de dimetilo con el yoduro de metilo, el sólido resultante se recristaliza de etanol al 95%³⁰.

En un principio se pensaba que ésta reacción difi-cilmente podría efectuarse a nivel industrial puesto que se necesitaba condiciones anhidras, temperatura menor de 0°C y atmósfera inerte de nitrógeno.

Para mejorar las condiciones de reacción y el ren-dimiento se estudiaron diversas modificaciones³¹ hasta encon-

del anillo aromático, en 1382 cm^{-1} y en 880 cm^{-1} dos señales que corresponden al epóxido y en 825 cm^{-1} otra señal que corresponde a C-Cl.

En RMP se observó un sistema abx que corresponde a los hidrógenos del oxirano. En 2.60 ppm aparece una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento $J_{ab}=7\text{ Hz.}$ y $J_{ax}=3\text{ Hz.}$ y que se asigna al protón a. El protón b aparece como una señal doble de dobles en 3.15 ppm con constantes de acoplamiento de $J_{ba}=7\text{ Hz.}$ y $J_{bx}=4\text{ Hz.}$, en 4.10 ppm aparece una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de $J_{xa}=3\text{ Hz.}$ y $J_{xb}=4\text{ Hz.}$ que se asigna al protón x. En 7.15 y 7.35 ppm aparecen dos señales múltiples que integran para dos protones y un protón respectivamente y que fueron asignados a los protones del anillo aromático. Espectro No. 4.

En el espectro de masas se observa un M^+ a m/z 188 con sus contribuciones isotópicas correspondientes en m/z 190 ($M^+ + 2$) y 192 ($M^+ + 4$)

Síntesis del 1-(2',4'-diclorofenil)-2-N-imidazoil etanol 10.

La apertura de epóxido bajo condiciones básicas 6 neutras ocurre mediante un ataque nucleofílico sobre uno de los átomos de carbono del epóxido.

Krassuky³³ encontró que en la apertura de epóxidos

no simétricos el ataque nucleofílico ocurre en el átomo de carbono que contenga el mayor número de átomos de hidrógeno y al compuesto resultante se le denomina el compuesto "normal". La apertura con reactivos nucleofílicos y la presencia de grupos electroatrayentes en el anillo bencénico incrementan la proporción del producto normal, originando alcoholes secundarios³⁴.

En el presente trabajo se utilizó como nucleófilo al imidazol, aumentando su nucleofilicidad al adicionarle una pequeña cantidad de piridina. Mediante el empleo de estas condiciones esperamos el ataque nucleofílico sobre el átomo de carbono menos sustituido (con mayor número de átomos de hidrógeno) y por lo tanto esperamos obtener el alcohol secundario, es decir el compuesto 10.

Así esta reacción se llevó a cabo colocando el imidazol, el etanol absoluto, la piridina y por último se adiciona el oxirano. La reacción se efectúa bajo atmósfera inerte de nitrógeno; obteniéndose el alcohol 1-(2',4'-diclorofenil)-2-N-imidazolil etanol con un rendimiento del 30%. En espectro de infrarrojo se observó en 3611 cm^{-1} la banda característica del alcohol, en 1590 cm^{-1} la banda correspondiente al enlace C-O y en 1080 cm^{-1} la banda que corresponde al enlace C-N del imidazol.

En el espectro de RMP se logró identificar un sistema abx conformado por los dos protones vecinos al anillo del imidazol (protones a y b) y el protón base del alcohol (protón x). Así, tenemos que el protón a aparece como una señal doble de dobles en 3.90 ppm con constantes de acoplamiento de $J_{ab} = 14$ Hz. y $J_{ax} = 8$ Hz.. El protón b también aparece como una señal doble de dobles en 4.20 ppm constantes de acoplamiento de $J_{ba} = 14$ Hz. y $J_{bx} = 4$ Hz.. El protón x aparece en 5.20 ppm también como una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de $J_{xa} = 8$ Hz. y $J_{xb} = 4$ Hz.. En 5.80 ppm aparece una señal ancha que desaparece al adicionar agua deuterada y que corresponde al oxidrilo del alcohol. En el rango de 6.9 a 7.4 aparece un conjunto de señales múltiples que integran en total para 6 protones y que corresponden a los 3 protones del anillo bencénico y a 3 del anillo del imidazol. Espectro No. 5

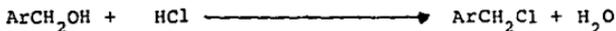
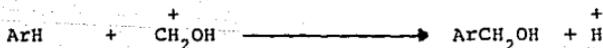
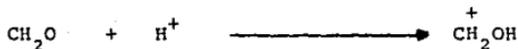
En espectrometría de masas aparece el ion molecular M^+ a m/z 256, con sus correspondientes contribuciones isotópicas en m/z 258 ($M^+ + 2$) y 260 ($M^+ + 4$).

Síntesis del 2-clorometiltiofeno 15.

La clorometilación se efectúa al hacer reaccionar al formaldehído y al cloruro de hidrógeno. Como el azufre

del tiofeno es menos básico que el oxígeno del furano, el tiofeno es más estable en medio ácido³⁵, además, el tiofeno es muy reactivo con los agentes alquilantes, por tanto la clorometilación del tiofeno se efectúa bajo condiciones suaves a una temperatura menor de 10°C, usando formaldehído disuelto en agua y ácido clorhídrico, con cloruro de hidrógeno como el agente condensante. En general los bajos rendimientos se deben a reacciones posteriores del producto³⁵.

La clorometilación parece involucrar un ataque electrofílico sobre el núcleo aromático. El paso determinante de la velocidad es la formación de CH_2^+Cl ó el CH_2^+OH , que son los posibles atacantes, pero no hay evidencias que indiquen cuál es el más probable. Ogata y Okano³⁶ proponen el siguiente mecanismo:



Para sintetizar el 2-clorometiltiofeno realizamos la clorometilación del tiofeno con ácido clorhídrico, un flujo continuo de cloruro de hidrógeno, una temperatura menor

de 10° C y adicionando una solución acuosa al 37% de formaldehído gota a gota. De ésta manera se obtuvo al clorometiltiofeno con un rendimiento del 30%. Su espectro de infrarrojo mostró en 3120 cm^{-1} una banda de C-H aromático en 2960 cm^{-1} una banda de C-H saturado, en 1430 cm^{-1} una banda de C-S del tiofeno y en 700 cm^{-1} la banda $-\text{CH}_2$ alifático.

En RMP aparece una señal simple en 4.8 ppm que integra para dos protones y que se asignó a los hidrógenos del metileno, en 7.0 ppm, una señal múltiple que integra para dos protones y que se asignó a los hidrógenos 3 y 4 del anillo del tiofeno. En 7.25 ppm otra señal múltiple que integra para un protón y que corresponde a los hidrógenos de la posición 5 del anillo del tiofeno espectro No. 6. Su espectro de masas mostró un ion molecular M^+ a m/z 132 y su correspondiente contribución isotópica a m/z 134 ($M^+ + 2$).

Síntesis del Micotioconazol 6.

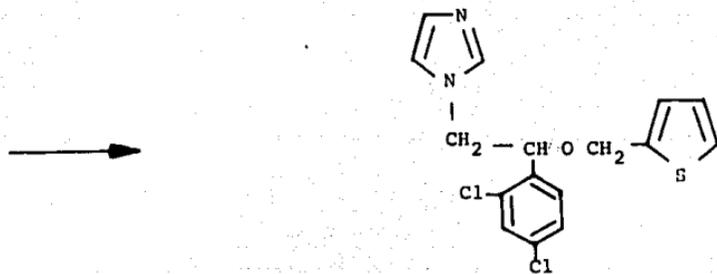
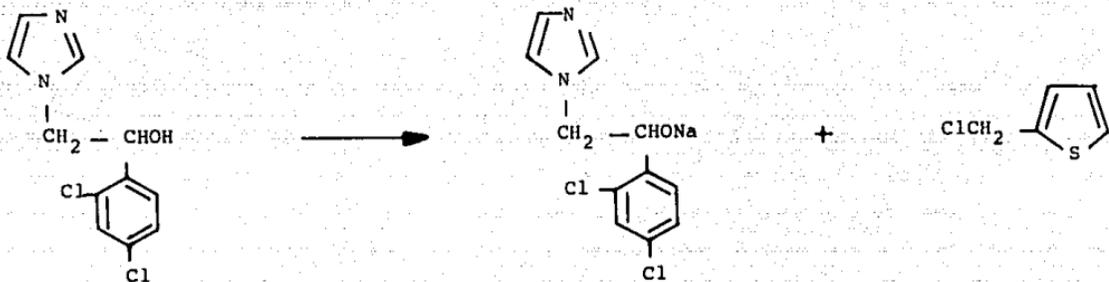
Uno de los métodos más ampliamente utilizados para sintetizar éteres no simétricos es la reacción de los alcóxidos con halogenuros como se muestra en la siguiente reacción :



Este método de síntesis fué desarrollado por Williamson³⁷ y se ha modificado con el objeto de tener mejores rendimientos.

La eterificación se llevó a cabo haciendo reaccionar al alcóxido del alcohol 10 (formado previamente con hidroruro de sodio) utilizando como disolvente hexametilfosforamida (HMPA) en condiciones anhidras. Posteriormente se adicionó el 2-clorometiltiofeno disuelto en el mismo disolvente y se calentó con agitación durante 14 horas. El mecanismo propuesto para ésta reacción es el que se muestra en el esquema V. Por éste método obtuvimos el micotioconazol con un rendimiento del 58%.

En el espectro de infrarrojo se observó en 3107 y 3077 cm^{-1} las bandas de C-H aromático, en 2936 y 2863 cm^{-1} las bandas de C-H saturado, en 1230 cm^{-1} la banda que corresponde al enlace C-O y en RMP aparece una señal múltiple en 4.10 ppm que integra para dos protones y que fue asignada a los protones del metileno unido al anillo del imidazol. En 4.5 ppm una señal aparentemente doble que integra para dos protones y que fué asignada al metileno unido al oxígeno y al anillo del tiofeno. En 5.0 ppm una señal aparentemente doble de dobles que integra para un protón y que fué asignada al hi-



ESQUEMA V. MECANISMO DE LA ETERIFICACION

drógeno metínico base del éter. Entre 7.0 y 7.45 ppm aparecen varias señales múltiples que integran para 9 protones, donde se encuentran incluidos los protones del anillo benzenico, del imidazol y del tiofeno. Espectro No. 7.

En el espectro de masas mostró un ion molecular M^+ a m/z 352 y su correspondiente contribución isotópica en 354 ($M^+ + 2$).

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Las constantes físicas y espectroscópicas se determinaron en los siguientes aparatos:

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Johns y no están corregidos.

Los espectros de RMP fueron determinados por el Q. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez y el Q. Rubén Gaviño Ramírez en un aparato variant FT-80 A de 80 MHz. utilizando deuterocloroformo como disolvente y como referencia interna tetrametilsilano. Los desplazamientos químicos se dan en δ (ppm) y se utilizaron las siguientes abreviaturas: s = señal simple, d = señal doble, m = señal múltiple, dd = doble de dobles .

Los espectros de infrarrojo fueron realizados por el Q. René Villena y el Q. Misael Torres, empleando los espectrofotómetros Perkin Elmer 283 B, 681 y Nicolet FT-5SX, en celdas de cloruro de sodio.

Los espectros de masas fueron determinados por el I. Q. Luis Velasco Ibarra, en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985 B por impacto electrónico de 70 eV.

Las cromatografías en columna se realizaron empleando sílica-gel 60 Merck (malla 70.- 230).

El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina en placas de sílica-gel 60 Merck F-25 y se empleó sulfato cérico como revelador.

2,4-diclorobenzoato de metilo 17.

En un matríz de bola de 500 ml provisto de agitador magnético y refrigerante, se colocaron 50 g (0.26 mol) de ácido 2,4-diclorobenzóico, se le adicionaron 200 ml de metanol absoluto y 20 ml de eterato de trifluoruro de boro y se calentó hasta la temperatura de reflujo por 24 horas.

Después de ese tiempo se evaporó el disolvente se adicionó una solución de bicarbonato de sodio al 10% hasta pH neutro o ligeramente alcalino y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se obtuvo 50.6 g (95%) de un líquido amarillo .

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

IR (película) 3000, 2842, 1737, 1291, 1245 cm^{-1}
RMP (CDC1) δ 3.9 (3H, s, CH O); 7.25 (1H, dd, Jax=8 Hz. y Jab=3 Hz., Ar-Ha); 7.40 (1H, d, Jba=3 Hz., Ar-Hb) y 7.75 (1H, d, Jax=8 Hz., Ar-Hx). Espectro NO. 1.

Alcohol 2,4-diclorobencílico 18.

En un matríz de bola de 1 litro provisto de agitador magnético se colocaron 5 g (0.13 mol) de aluminio hidruro de litio y se cubren inmediatamente con THF anhidro. Posteriormente con un embudo de adición se adición gota a gota 50 g (0.24 mol.) del 2,4-diclorobenzoato de metilo, se continuó agitando por 90 minutos.

Después de ese tiempo se verificó la desaparición del éster por cromatografía en capa fina, una vez que la reacción finalizó, se evaporó el disolvente, se agregó una solución de ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente. Posteriormente se recrystalizó de hexano y se obtuvieron 34 g (80%) de unos cristales blancos que funden a 55  C (p. f. = 55 - 58  C) ³⁷.

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

IR (CHCl₃) 3610, 3039, 3018, 1591, 1563, 1058 y 1036 cm⁻¹.

RMP (CDCl₃)   2.22 (1H, s, CH₃-Ar) y 7.25 (3H, m, Ar-H).

Espectro No. 2.

2,4-diclorobenzaldehído 14.

En un matríz de bola de 1 litro provisto de agitador

magnético y embudo de adición, se colocaron 30 g (0.17 mol) de alcohol 2,4-dicloro bencílico, se adicionaron 250 ml de acetona, se bajó la temperatura a 4°C con un baño de hielo, se agregó poco a poco el reactivo de Jones, hasta que el color café amarillento de éste reactivo persistió por más de 30 segundos. Se evaporó el disolvente, se adicionó hexano y lentamente una solución de bicarbonato de sodio hasta pH neutro, se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se obtuvieron 25 g (85%) de unos cristales blancos que funden a 70°C (p.f.=69-73°C)³⁸.

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

IR (CHCl₃) 3018, 2876, 1690, 1585 y 1051 cm⁻¹.

RPM (CDCl₃) δ 7.35 (2H,m,Ar-H a y b); 7.80 (1H,d,Ar-Hx) y 10.65 (1H,s,COH)

Yoduro de trimetilsulfonio.

En un matríz de bola de 1 litro se colocaron 17.8g (0.29 mol) de sulfuro de dimetilo y 40.7 g (0.286 mol) de yoduro de metilo, se tapó y se agitó vigorosamente hasta que apareció un sólido blanco. Se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche, el sólido resultante se re-

cristalizó de etanol al 95%, los cristales se filtraron se lavaron con éter y se secaron. Se obtuvieron 42.2 g (72%) de unos cristales blancos que funden a 215-220°C (211-212°C).

2,4-diclorofenil oxirano 13.

En un matr az de 3 bocas de 500 ml provisto de refrigerante, agitador magnético y termómetro, se colocaron 15 g (0.085 mol) del 2,4-diclorobenzaldehído, 20 g (0.085 mol) de yoduro de trimetilsulfonio, 9.5 g (0.023 mol) de hidróxido de potasio, 0.4 ml (0.02 mol) de agua y 300 ml de acetonitrilo y se calentó a 60°C por 3 horas. Después se dejó enfriar, se filtró por gravedad, se concentró y se destiló. Se obtuvieron 13 g (82%) de un líquido transparente.

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

IR (CHCl₃) 3062, 2995, 2919, 1594, 1562, 1382, 880 y 825 cm⁻¹
 RMP (CDCl₃) δ 2.60 (1Ha, dd, Jab=7 Hz. y Jax=3 Hz.); 3.15 (1Hb, dd, Jba=7 Hz. y Jbx=4 Hz.); 4.10 (1H, dd, Jxa=3 Hz. y Jxb=4 Hz.); 7.15 (2H, m, Ar-H) y 7.35 (1H, m. ArH). Espectro No. 4.

1-(2',4'-diclorofenil)-2-N-imidazolil etanol 10.

En un matr az de dos bocas de 100 ml provisto de agitador magnético y refrigerante se colocaron 4.4 g (0.065 mol)

de imidazol en 25 ml de etanol absoluto y 0.15 ml de piri-
dina (0.002 mol), se colocó bajo atmósfera inerte de ni-
trógeno y se calentó a reflujo por 30 minutos. Después de
ese tiempo se adicionaron 12 g (0.063 mol) del oxirano me-
diante una jeringa, se mantuvo la atmósfera de nitrógeno y
se continuó con el reflujo por 12 horas. Posteriormente
se evaporó el disolvente, se extrajo de agua con acetato de
etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro,
se concentró, se cristalizó y se obtuvieron 4.8 g (30%) de
unos cristales blancos que fundieron a 140°C. (p.f. = 138-
140°C)².

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

IR (CHCl₃) 3611, 3120, 3030, 3015, 1590, 1561, 1510, 1470,
1080 y 823 cm⁻¹.

RMP (CDCl₃) δ3.90 (1Ha, dd, Jab=14 Hz. y Jax = 8Hz.); 4.20
(1Hb, dd, Jba=14 Hz. y Jbx = 4 Hz.); 5.20 (1Hx, dd, Jxa=8 Hz.
y Jxb=4 Hz.); 5.80 (1H, s, OH) y de 6.9 a 7.4 (6H, m, ArH).
Espectro No. 5.

En masas se observó M⁺ a m/z 256, en 258 (M⁺ + 2) y
en 260 (M⁺ + 4).

2-clorometiltiofeno 15.

En un matr az de 3 bocas provisto de agitador magnético, termómetro, embudo de adición y un tubo burbujeador, se colocaron 10 ml (0.12 mol) de tiofeno y 5.5 de ácido clorhídrico concentrado, se le hizo pasar una corriente continua de cloruro de hidrógeno, se bajó la temperatura en un baño de hielo seco acetona hasta 0 C, se adicionó 15.5 ml de una solución acuosa al 37% de formaldehido gota a gota con agitación vigorosa. La temperatura no aumentó más alla - - de los 5 C. Al finalizar la adición se extrajo con éter, los extractos et reos se lavaron primero con agua y luego con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron con cloruro de calcio anh dro, se evaporó el disolvente y el residuo se destiló a presión reducida. P. eb. 73-75/17 mmHg. Se obtuvieron 4.95 g (30%) de un líquido transparente.

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

IR (CHCl₃) 3120, 2690, 1430, 1260, 1190, 1120, 1040, 810,
y 700 cm⁻¹

RMP (CDCl₃)  4.80 (2H, s, CH): 7.00 (2H, m, ArH 3 y 4) y
7.25 (1H, m, ArH5). Espectro No. 6

En masas M^+ a m/z y 134 ($M^+ + 2$).

Micotioconazol 6.

En un matr az de 3 bocas de 50 ml, provisto de refrigerante, agitador magnético y termómetro; se colocaron 0.2 g (0.004 mol.) de hidruro de sodio al 100% , se aplicó una atmósfera de nitrógeno, se lavó con nitrógeno 3 veces, al finalizar se eliminó el hexano y se agregó 1 ml de hexametilfosforamida (HMPA). Se enfri  en un baño de hielo y cuando la temperatura fué de 4°C se adicionó 500 mg (0.002 mol) de alcohol 1-(2',4'-diclorofenil)-2-N-imidazoiletanol disuelto en 1 ml de HMPA. Se dejó reaccionar 20 minutos a temperatura ambiente. Después se volvió a enfriar a 4°C y se adicionaron 0.5 g (0.003 mol) de clorometiltiofeno recién destilado y nuevamente se dejó reaccionar a 45°C por 16 horas. Después se adicionó agua, se agitó por 15 minutos, se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente una mezcla de cloruro de metileno metanol 95:5. Se obtuvieron 0.4 g (58%) de un líquido color café oscuro.

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

41.

IR (película) 3107, 3077, 2936, 2863, 1380, 1344 cm^{-1} .

RMP (CDCl_3) δ 4.10 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-Im}$); 4.5 (1H, dd, CH) y de 7.0 a 7.45 (9H, m, ArH). Espectro No. 7.

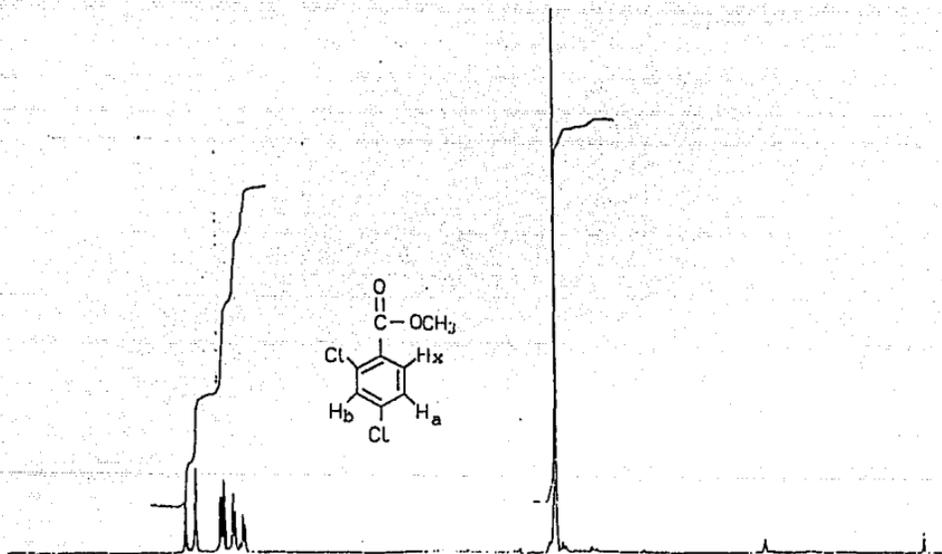
En masas M^+ a m/z 352, 354 ($\text{M}^+ + 2$) y 356 ($\text{M}^+ + 4$).

V . C O N C L U S I O N E S

1. Se logró el objetivo principal del presente trabajo, que es la síntesis de un análogo nuevo de miconazol al cual se le denominó micotioconazol.
2. Se desarrolló una ruta sintética diferente a la que hasta ahora se había empleado para la preparación esta clase de compuestos.
3. El rendimiento total de la síntesis fue del 14.3% partiendo del 2,4-diclorobenzaldehído.
4. Se sugiere un estudio sistemático de la apertura del epóxido 13 con el objeto de conocer qué parámetros influyen determinantemente en esta reacción y así mejorar el rendimiento de la apertura.
5. Actualmente se están efectuando pruebas microbiológicas del micotioconazol.

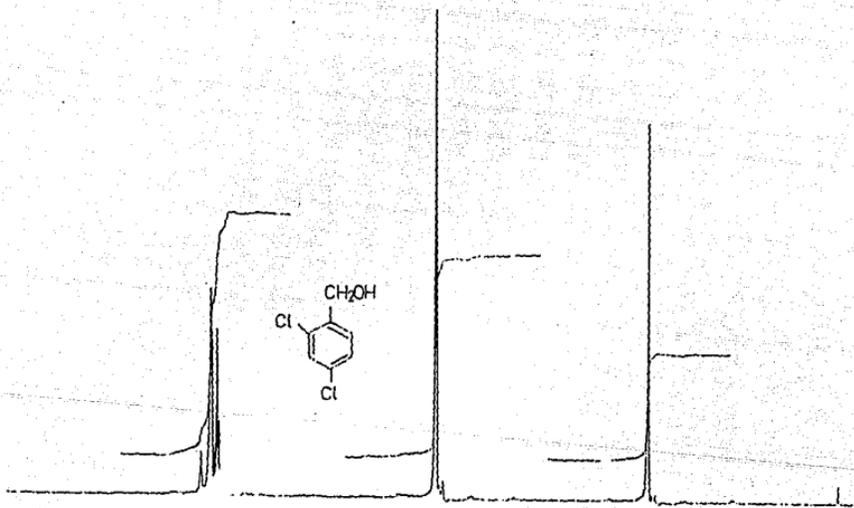
VI. E S P E C T R O S

>H >



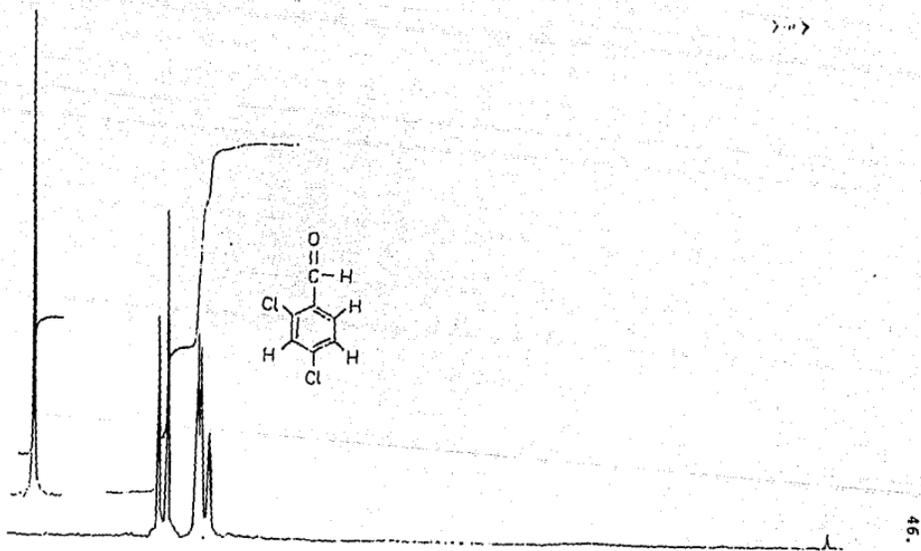
ESPECTRO No. 1. 2,4-DICLOROBENZOATO DE METILO.

>>>

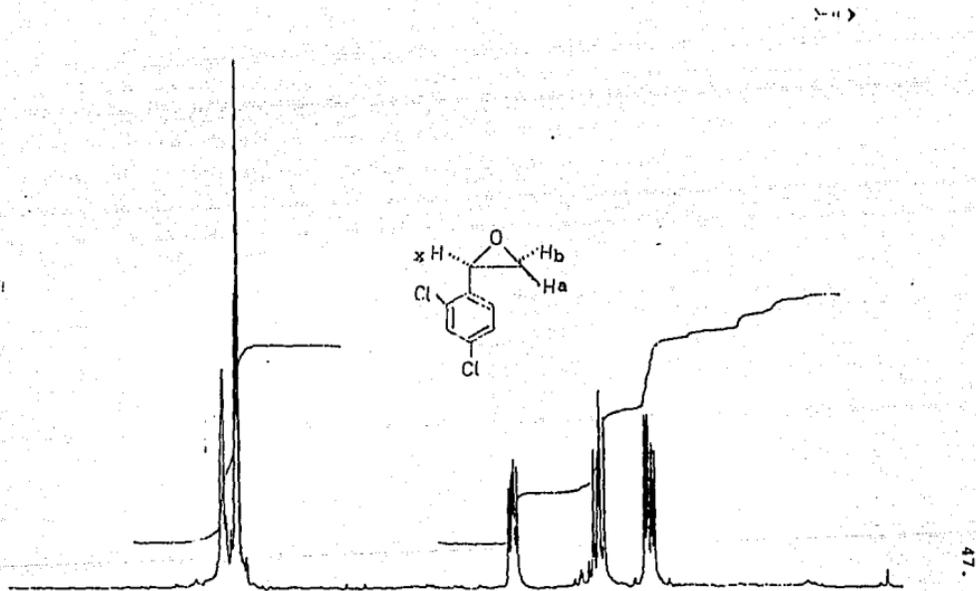


ESPECTRO No. 2. ALCOHOL 2,4-DICLOROBENCILICO

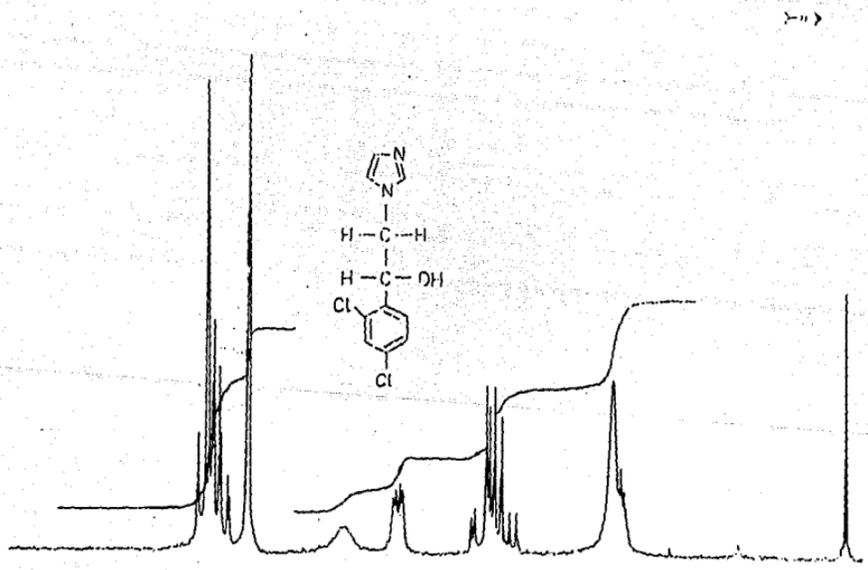
45.



ESPECTRO No. 3. 2,4-DICLOROBENZALDEHIDO.



ESPECTRO No. 4, 2,4-DICLOROFENIL OXIRANO



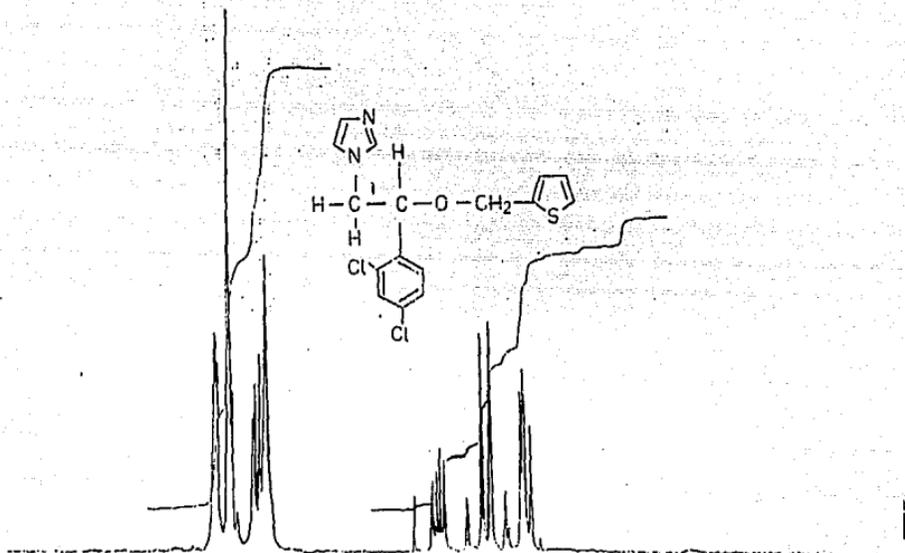
ESPECTRO No. 5. 1-(2',4'-DICLOROPENIL)-2-N-IMIDAZOLLEETANOL

→



ESPECTRO No. 6. 2-CLOROMETILTIOFENO

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA
49.



ESPECTRO No. 7. MICOTIOCONAZOL

VII. BIBLIOGRAFIA

1. D'Arcy, P. F. and Scott, E.M., "Antifungal agents", in: Drug Research, Jucker, E., editor, Birkäuser, V.B., ed. 22, 93 (1978).
2. Godefroi, E.F., Heeres, J.V. and Jansen, P.A.J., J. Med. Chem., 12, 784 (1969).
3. Heeres, J., "Ketoconazol and the treatment of fungal diseases" in: Medicinal Chemistry, chap. 13, pp 249, Roberts, S.M. and Trice, B.J. editors, Academic Press, N.Y., 1985.
4. Vogel, A.I., J. Chem. Soc. 150, 624, 644, 654 (1948).
5. Jeffery, G.H. and Vogel, A.I., J. Chem. Soc. 150, 658, 674 (1948).
6. Thompson, T.J. and Leuck, J.G., J. Am. Chem. Soc. 44, 2894 (1922).
7. Booth, H.S. and Martin, D.R., Boron trifluoride and its derivatives, chap. 6, John Wiley, N.Y., 185 (1949).
8. Topchiev, A.V., Zavgorodnii, S.V. and Paushkin, Y.M. Boron Fluoride and its compounds as catalysts in organic chemistry chap. 11, Pergamon Press, N.Y., 267 (1959).
9. Sowa, J.F. and Nieuwland, A.J., J. Am. Chem. Soc. 58, 271 (1936).

10. Bauer, S.H., Finlay, G.R. and Laubengayer, A.W., J. Am. Chem. Soc. **65**, 889 (1943).
11. Marvel, C.S. and Tanenbaum, A.L., J. Am. Chem. Soc. **44**, 2645 (1922).
12. Nystrom, R.F. and Brown, W.G., J. Am. Chem. Soc. **69**, 1197 (1947).
13. Brown, W.G., Organic Reac. **6**, 471 (1951).
14. Hochstein, F.A., J. Am. Chem. Soc. **71**, 305 (1949).
15. Trevoy, W.L. and Brown, W.G., J. Am. Chem. Soc. **71**, 305 (1949).
16. Stadelers, I., J. Chem. Soc. **12**, 329 (1859).
17. Beckmann, E., Liebigs Ann. Chem. **250**, 322 (1889).
18. Killiani, H., Chem. Ber. **46**, 667 (1913).
19. Wiberg, K.B. and Mill, T., J. Am. Chem. Soc. **80**, 3019 (1958).
20. Mosher, W.A. and Preiss, D.M., J. Am. Chem. Soc. **75**, 5605 (1953).
21. Saver, J.C., Orgn. Synth. Coll. **4**, 813 (1963).
22. Grindraux, L., Helv. Chim. Acta **12**, 921 (1929).
23. West, B.L., J. Am. Chem. Soc. **42**, 1656 (1920).
24. Cainelli, C.G. and Cardillo, G., "Oxidation of alcohols" in Chromium Oxidations in Organic Chemistry, chap VI, pp 132-133, Springer-Verlag, Berlin (1984).

25. Henry, M.C. and Witting, G., J. Am. Chem. Soc. **82**, 563 (1960).
26. Swern, D., Organic Reac. **7**, 379 (1953).
27. Kutsuma, T., Nagayama, I., Okasaki, T., Sakamoto, T. and Akaboshi, S., Heterocycles **8**, 397 (1977).
28. Corey, E.J. and Chaykousky, M., J. Am. Chem. Soc. **87**, 1353 (1965).
29. Borredon, E., Delmas, M. and Gaset, A., Tetrahedron Lett. **23**, 5283 (1982).
30. Ordoñez, P.J.M., Tesis " Síntesis de Gama-hidróxiamidas. Anticonvulsivos potenciales ". U.A.T. P. 4 (1986).
31. Borredon, M., Delmas, M. and Gaset, A., Tetrahedron **44**, 1073 (1988).
32. Parker, R.E. and Isaacs, N.S., Chem. Rev. **59**, 737 (1959).
- 33.- Blanc, G. M., Bull. Soc. Chim. France, **133** (4) 313 (1923).
34. Fuchs, R., J. Am. Chem. Soc. **78**, 5612 (1956).
35. Olah, A.G. and Tolgyesi, W.S., Haloalkylations, chap 21 in Friedel-Crafts and related reactions, Olah, A. G. Editor, Vol. 2, part 2, Interscience Publishers 661-684 (1964).

36. Ogata, Y. and Okano, M., J. Am. Chem. Soc. 78, 5423 (1956).
37. Aldrich, Catalog Handbook of Fine Chemicals p. 440 (1986-1987).
38. Aldrich, Catalog Handbook of Fine Chemicals p. 437 (1986-1987).
39. Chapman and Hall, Dictionary of Organic Compounds, fifth edition, N. Y. .